

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Peter

**Wirkung von Isoflurane auf Kreislauf und Plasmakatecholamine
bei Patienten mit koronärer Herzerkrankung**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Franziska Rindfleisch
aus
Eichstätt
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Niels Franke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Klaus Peter
Dekan:	Prof. Dr. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	27.05.1986

Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich meinem verehrten Doktorvater, Herrn Priv. Doz. Dr. Niels Franke, der mir bei der Durchführung dieser Arbeit stets mit seiner klinischen Erfahrung zur Seite stand.

Ebenso gilt mein Dank Frau Dr. Monika Adt.

Herrn Prof. Dr. Klaus Peter sei besonders für die Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik gedankt. Er übernahm freundlicherweise die Mitberichterstattung.

Inhalt

I Einleitung

II Methodik

1. Patientengut

1.1. Patientendaten, Grunderkrankung

1.2. Begleiterkrankungen

1.3. Medikamente

2. Messungen

2.1. Meßmethoden und Meßgrößen

2.1.1. Hämodynamische Messungen

2.1.1.1. Gemessene Parameter

2.1.1.2. Berechnete Parameter

2.1.2. Radioenzymatische Bestimmungen der Plasmakatecholamine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin

2.1.2.1. Probenvorbereitung

2.1.2.2. Versuchsprinzip

2.1.2.3. Versuchsdurchführung

2.1.2.4. Berechnung der Plasmakatecholamine und deren Nachweisbarkeitsgrenzen

2.2. Versuchsdurchführung

2.2.1. Narkose

2.2.2. Versuchsvorbereitungen

2.2.3. Versuchsablauf

2.3. Statistische Auswertung

III Ergebnisse

1. 1,2 Vol% Isoflurane-Gruppe

1.1. Hämodynamik

1.2. Plasmakatecholamine

2. 1,8 Vol% Isoflurane-Gruppe

IV Diskussion

1. Physiologische Grundlagen

2. Einfluß von Isoflurane auf die Hauptdeterminanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs

2.1. Herzfrequenz

2.2. Linksventrikuläre Wandspannung

2.3. Kontraktilität

3. Koronarkreislauf

4. Einfluß von Isoflurane auf die Plasmakatecholamine

4.1. Diskussion der Meßmethode

4.2. Plasmakatecholamine als Parameter der Aktivität des sympathischen Nervensystems (NS)

4.3. Diskussion der Ergebnisse

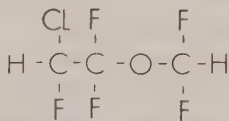
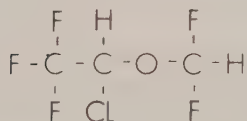
I Einleitung

Seit der ersten erfolgreichen Äthernarkose, die William Thomas Morton 1846 durchführte (40), sind volatile Anästhetika aufgrund ihrer leichten Handhabung und ihrer hervorragenden Steuerbarkeit zu einem unverzichtbaren Bestandteil in der Anästhesie geworden.

Vor allem die halogenierten Kohlenwasserstoffe Halothane und Enflurane, 1951 von Suckling bzw. 1963 von Ross-Terrell synthetisiert, finden Verwendung. Bis auf wenige Ausnahmen (z.B. Kindernarkosen) werden die verdampfbaren Anästhetika heute insbesondere im Rahmen der "balanzierten Anästhesie" eingesetzt (50).

1965 gelang Terrell die Synthese von Isoflurane, eines Isomers von Enflurane. Trotz der chemischen Ähnlichkeit unterscheiden sich Isoflurane und Enflurane deutlich in ihren physikochemischen, pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften.

Formeln von Isoflurane und Enflurane:



Bei identischer Summenformel sind die strukturellen Unterschiede zwischen Isoflurane und Enflurane v.a. durch die Konzentrierung der Fluoratome am endständigen C - Atom von Isoflurane bedingt. Hieraus resultiert die größere molekulare Stabilität von Isoflurane.

Mit großer Wahrscheinlichkeit ist auf diese molekulare Stabilität - und auch auf die rasche renale Elimination - die niedrige Metabolisierungsrate von Isoflurane zurückzuführen, die beim Menschen ca. 1/10 bis 1/100 der Metabolisierungsrate anderer halogener Anästhetika beträgt (10,34,58).

Während das Halothane zu etwa 20% in der Leber zu potentiell hepatotoxischen Metaboliten abgebaut wird (31) und in dem Verdacht steht, in einigen Fällen Leberzellschäden verursacht zu haben (44), kommt es unter Enflurane zu einem Anstieg der Fluorkonzentration im Serum (13,37,83). Bei einem Anstieg über 50µmol/l wurden gelegentlich Nierenfunktionsstörungen im Sinne eines ADH-refraktären Konzentrationsdefektes beobachtet (26, 32,45).

Unter Isoflurane dagegen fanden sich wegen der geringen Metabolisierung bisher keine Anhaltspunkte für eine Leber- oder Nierentoxizität (8a-c,12,17,35,46,56,72,74,75a-c).

Im Gegensatz zu Enflurane zeigt das EEG selbst in hohen Konzentrationsbereichen unter Isoflurane keine pathologischen Veränderungen im Sinne von zerebralen Krampfanfällen (11,25,52,76). Während über diese genannten Vorzüge von Isoflurane weitgehend Einigkeit herrscht, werden die Auswirkungen dieses Anästhetikums auf Herz und Kreislauf unterschiedlich beurteilt.

Durch folgende Eigenschaften unterscheidet sich Isoflurane von Halothane und Enflurane:

- Es bewirkt eine periphere Vasodilatation mit konsekutiver Abnahme von Pre- und Afterlaod
- Das Herzminutenvolumen wird bei erniedrigtem Schlagvolumen durch Erhöhung der Herzfrequenz aufrechterhalten.

Diese Kreislaufreaktionen wurden bereits von zahlreichen Autoren sowohl an Menschen (3,19,23,30,35,61,73) als auch an Tieren (80,86) beschrieben.

Betroffen von diesen hämodynamischen Veränderungen ist v.a. das ischämisch geschädigte Herz, das von einer fein ausgewogenen Sauerstoffbilanz abhängig ist und auf Veränderungen des Verhältnisses Sauerstoffverbrauch / Sauerstoffangebot nicht mehr in adäquater Weise reagieren kann.

Insbesondere die folgenden Isoflurane induzierten Kreislaufveränderungen können die myokardiale Sauerstoffversorgung gefährden:

- Die o.e. Tachykardie führt einerseits zu einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs, andererseits durch Verkürzung der Koronarperfusionszeit zu einer Verminderung des myokardialen Sauerstoffangebotes.
- Der Abfall des arteriellen Blutdrucks kann eine kritische Senkung des koronarwirksamen Perfusionsdrucks und damit des myokardialen Sauerstoffangebotes verursachen.

Wie bereits erwähnt, sind die Meinungen über den Einfluß von Isoflurane auf das Myokard kontrovers: Während einige Autoren aus einer Zunahme der myokardialen Durchblutung und einer Abnahme des Koronargefäßwiderstandes auf eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Herzens unter Isoflurane schließen (80), finden andere Hinweise auf eine Myokardischämie während Isoflurane-Narkose (61).

Besonderes Interesse gilt in diesem Zusammenhang den Plasmakatecholaminen Adrenalin und Noradrenalin, die den Sauerstoffverbrauch des Herzens wesentlich beeinflussen. Beispielsweise führt ein Anstieg der Katecholamine zu einer beträchtlichen Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (6).

Die bisherigen Bestimmungen der Plasmakatecholamine unter Isoflurane führten zu kontroversen Ergebnissen. Während tierexperimentelle Studien auf eine Abnahme der Sympathikusaktivität hindeuten (64,70), wurde bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung mehrfach ein Anstieg der Plasmakatecholamine beschrieben (3,47).

Ausgehend von der Überlegung, daß sowohl der Anstieg der Katecholamine als auch die Erhöhung der Herzfrequenz eine reflektorische Antwort des Organismus auf die periphere Vasodilatation mit Absinken von Pre- und Afterload darstellt, führten wir in den vorliegenden Untersuchungen eine gezielte Volumenexpansion durch, um ein Absinken der Füllungsdrucke zu verhindern.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, zu zeigen, ob unter dieser Voraussetzung

1. die Sauerstoffversorgung des Herzens verbessert, insbesondere die o.e. Erhöhung der Herzfrequenz und der Abfall des Perfusionsdruckes vermieden werden kann
2. einem Anstieg der Plasmakatecholamine und damit des myokardialen Sauerstoffverbrauchs entgegengewirkt werden kann.

II Methodik

1. Patientengut

Alle Patienten hatten am Vortag ihr schriftliches Einverständnis zu den geplanten Untersuchungen gegeben.

1.1. Patientendaten, Grunderkrankung (Tab.1)

Die Versuchsgruppe umfasste 19 zufällig ausgewählte Patienten beiderlei Geschlechts mit koronarer Herzerkrankung, die sich einer aorto-koronären-Bypass-Operation zu unterziehen hatten. Entsprechend der Klassifizierung der New York Heart Association litten 12 Patienten an einer KHK Grad IV, 7 Patienten an einer KHK Grad III. Das Durchschnittsalter betrug 53,8 Jahre. Die durchschnittliche Körperoberfläche lag bei $1,85 \text{ m}^2$, das mittlere Körpergewicht bei 71,3 kg. In der präoperativ durchgeführten Herzkatheteruntersuchung wurde bei 15 Patienten eine 3-Gefäßerkrankung, bei 3 Patienten eine 2-Gefäßerkrankung und bei einem Patient eine 1-Gefäßerkrankung festgestellt. Von den 3 Fällen mit einer 2-Gefäßerkrankung waren zweimal der Ramus interventrikularis anterior und die Arteria coronaria dextra betroffen, einmal der Ramus interventrikularis anterior und der Ramus circumflexus. Bei 12 Patienten wurden Dyskinesien des linken Ventrikels beobachtet. Die gleichzeitig erfaßte Auswurfraction lag bei 15 Patienten im Normbereich zwischen 59% und 88%, bei 4 Patienten zwischen 43% und 49%. 15 Patienten hatten im Laufe ihrer Erkrankung einen Infarkt, 2 Patienten bereits zwei Infarkte erlitten.

Tabelle 1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

(m = männlich, w = weiblich, EF = Auswurf fraktion)

	Alter	beschl.	NrHA	Vorausg. infarkt	β -Blocker-Vorbeh.	Tagesdosis	Anginatyp	EF (%)
1	64	m	IV	+	Metoprolol	50 mg	3 Stamm, stabil	73
2	65	m	III	+	--		2 Stamm, instabil	70
3	58	m	III	++	--		3 Stamm, stabil	46
4	46	m	IV	+	Metoprolol	50 mg	2 Stamm, stabil	65
5	59	m	IV	+	--		3 Stamm, stabil	68
6	58	m	III	-	Propranolol	60 mg	3 Stamm, stabil	72
7	66	m	III	-	Propranolol	30 mg	3 Stamm, instabil	59
8	48	m	IV	+	--		3 Stamm, instabil	45
9	43	m	IV	-	Metoprolol	100 mg	3 Stamm, stabil	71
10	56	m	IV	+	Atenolol	100 mg	3 Stamm, instabil	58
11	42	m	III	+	Metoprolol	100 mg	3 Stamm, stabil	63
12	49	m	IV	+	--		3 Stamm, stabil	48
13	45	m	IV	+	--		2 Stamm, instabil	43
14	68	w	IV	+	Metoprolol	100 mg	3 Stamm, stabil	88
15	58	m	IV	+	Metoprolol	150 mg	3 Stamm, instabil	68
16	45	m	IV	+	Atenolol	100 mg	3 Stamm, stabil	59
17	55	w	III	-	--		1 Stamm, instabil	68
18	56	m	III	+	Atenolol	100 mg	3 Stamm, stabil	62
19	62	w	IV	++	Metoprolol	100 mg	3 Stamm, stabil	68

1.2. Begleiterkrankungen

Nahezu alle Patienten waren zusätzlich mit Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen belastet. Am häufigsten waren: Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperuricämie, Claudicatio intermittens, Leberschäden, obstruktive Atemwegserkrankungen (in abnehmender Reihenfolge). Jeweils einmal wurde gefunden: Eisenmangelanämie, leichte renale Funktionsstörung, Aortenstenose Grad I (nicht kreislaufwirksam), Hyperthyreose, Ulcera duodeni et ventrikuli, Z.n. Apoplex.

1.3. Medikamente

Entsprechend ihrer schweren koronaren Erkrankung waren alle Patienten medikamentös langzeit behandelt worden: 16 Patienten hatten Nitroverbindungen erhalten (Rifloc, Sorbidilat, Isoket, Corovliss ret.), 12 Patienten beta-Rezeptorenblocker (Beloc mite, Dociton, Tenormin, Visken), 8 Patienten Adalat und 3 Patienten Corvaton. Je nach zusätzlicher Erkrankung kamen noch andere Medikamente hinzu (Asasantin, Cedur, Trental, Novodigal, Moduretik, Gastrozepin und Tagamet, Carbimazol und Thyroxin, Tranquilizer). Die Medikamente wurden bis zum Abend des letzten präoperativen Tages eingenommen.

2. Messungen

2.1. Meßgrößen und Meßmethoden

2.1.1. Hämodynamik

Zur Druckübertragung der intravasalen Drucke dienten Druckschläuche und Statham-Druck-Elemente (Typ 23 ID, Gould Incorporation, USA).

Die Drucke wurden nach Verstärkung durch eine Druckmeßbrücke (Typ 863, Siemens AG, Erlangen) digital angezeigt, die Druckkurven am Oscilloskop (Siemens AG, Erlangen) kontrolliert.

2.1.1.1. Gemessene Parameter

Systolischer (SAP), mittlerer (MAP) und diastolischer (DAP) arterieller Druck wurden über einen in der Arteria radialis platzierten Abbocath-T 18 G (Abbott Ireland LTD, Sligo, Republic of Ireland) kontinuierlich digital registriert.

Die Ermittlung der Herzfrequenz (HF) erfolgte über die elektronisch gemessene Frequenz der R - Zacken aus Ableitung I des Extremitäten EKG's nach Einthoven.

Die Implantation eines Swan-Ganz-Ballonkatheters (B. Braun Meisungen AG) ermöglichte die Messung

- des pulmonalen arteriellen Druckes (PAP)
- des kapillären Verschlußdruckes (Wedge-Druck), welcher nach Aufblasen des distal gelegenen Ballons mit ca. 0,8 ml Luft und Erscheinen der pulmonalen Verschlußdruckkurve auf dem Monitor abgelesen wurde
- des zentralvenösen Druckes (ZVD)
- des Herzminutenvolumens (HMV) nach der Thermodilutionsmethode. Als Indikator wurde hierbei physiologische Kochsalzlösung mit Raumtemperatur verwendet. Jeweils 10 ml dieser Lösung wurden dreimal als Bolus in den Anschluß für das proximale Lumen injiziert. Die Berechnung des Herzminutenvolumens erfolgte mit Hilfe eines 9520 Cardiac Output Computers (Edwards Laboratories, USA). Aus den drei Ergebnissen wurde der Mittelwert gebildet.

Von den gemessenen Werten wurde der arterielle Druck, die Herzfrequenz und der pulmonale arterielle Druck kontinuierlich aufgezeichnet, während die Bestimmung des Wedge-Druckes, des zentralvenösen Druckes und des Herzminutenvolumens in festgelegten Abständen erfolgte (s. Versuchsprotokoll).

2.1.1.2. Berechnete Parameter

Herzindex

$$CI = \frac{HMV}{m^2 \text{ KOF}} \quad l/min/m^2$$

Peripherer Gesamtgefäßwiderstand

$$SVR = \frac{MAP - CVP}{HMV} \times 80 \quad dyn \text{ sec } cm^{-5}$$

Pulmonaler Gesamtgefäßwiderstand

$$PVR = \frac{PAMC - PCWP}{HMV} \times 80 \quad dyn \text{ sec } cm^{-5}$$

Schlagvolumenindex

$$SVI = \frac{HMV \times 1000}{m^2 \text{ KOF} \times HR} \quad ml/m^2$$

Linksventrikuläre Wandspannung

$$T_{\text{sysl}} = HMV \times SAP$$

Tension-Time-Index

$$TTI = SAP \times \sqrt{VHR}$$

2.1.2. Radioenzymatische Bestimmung der Katecholamine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin

Die Messungen wurden freundlicherweise von Dr. Dominiak und Prof. Grobecker (20) vom Institut der Physiologischen Chemie der Universität Regensburg durchgeführt. Die hierbei angewandte Meßmethode stützt sich im wesentlichen auf die Beschreibung von Peuler, Johnson (54) und Da Prada, Zürcher (16).

2.1.2.1. Probenvorbereitung

Zur Bestimmung der Katecholamine aus dem arteriellen Vollblut der Patienten wurde vor Beginn der gesamten Versuchsreihe eine Lösung vorbereitet, die pro ml Aqua bidest. 95 mg EGTA und 60 mg red. Glutathion enthielt. Der pH wurde mit 5n NaOH auf 6-7 eingestellt. Ca. eine Stunde vor Versuchsbeginn wurden jeweils 20 µl dieser Lösung auf nummerierte Eppendorfhütchen verteilt und bis zur Blutentnahme im Kühlfach aufbewahrt. Während der einzelnen Versuche wurde jeweils 1 ml Vollblut in die vorbereiteten Hütchen gegeben, kurz geschüttelt und anschließend in einer Kühlzentrifuge bei 0 Grad Celsius 20 min lang mit 6000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand wurde bis zur Katecholaminbestimmung im Kühlfach bei -70 Grad Celsius aufbewahrt.

2.1.2.2. Versuchsprinzip

Die Methode beruht auf der Übertragung radioaktiv markierter Methylgruppen auf die Katecholamine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin durch das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Donor der Methylgruppen ist ^3H -S-Adenosylmethionin (^3H -SAM). Es entstehen die radioaktiven Derivate ^3H -Methoxy-Tyramin (MOT), ^3H -Metanephrin (MN) und ^3H -Normetanephrin (NMN). Diese Produkte werden mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie getrennt. ^3H -Metanephrin und ^3H -Normetanephrin werden durch Hinzufügen von NaJO_4 weiter zu ^3H -Vanillin oxidiert. Die Messung des ^3H -Methoxy-Tyramins und des entstandenen ^3H -Vanillins erfolgt im Beta-Zähler.

2.1.2.3. Versuchsdurchführung

Zugabe von jeweils 50 μ l Plasma (zweifacher Ansatz für Doppelbestimmung) zu 50 μ l Inkubationsgemisch (10 μ l COMT, 5 μ l 3 H-SAM, 35 μ l Tris 100 mmol, $MgCl_2$ 30 mmol, EGTA 10 mmol, red. Glutathion 1 mmol, Benzyloxamin 0,1 mmol, Pargylin 0,25 mmol - alle Angaben in Endkonzentrationen).

Herstellung der Leerwertproben durch Oxidation von Plasma mit 2 mg $NaJO_4$ /ml.

Zugabe von 50 pg und 200 pg eines jeden Katecholamins als interner Standard.

Nach 90 Minuten Stoppung der Reaktion durch Zugabe von 50 μ l Stopp-Carrier (100 mmol Borsäure und 80 mmol EDTA und jeweils 80 mmol MN, NMN und MOT), 10 μ l $NaBPh_4$ 7,5% und 2 ml Äther.

Extraktion der Reaktionsprodukte in Äther.

Ausfrierung der wässrigen Phase und Versetzung der Ätherphase mit 30 μ l 0,1 m H_3PO_4 . Nach Verwerfen der Ätherphase nochmals Waschen der H_3PO_4 mit 1 ml Äther.

Aufbringen der Proben mit Hilfe eines Desaga-Autospotters auf DC-Kieselgel-Plastikfolien, welche in Chromatographiergefäße mit 80 ml Chloroform, 15 ml Äthanol und 10 ml Äthylamin gestellt werden.

Nach ca. einer Stunde Identifikation der Reaktionsprodukte mit einer UV-Lampe bei 254 nm.

Eluierung der Produkte mit 2 ml 0,05 M NH_3 . Oxidation von MN und NMN mit 50 μ l 4% $NaJO_4$ zu Vanillin. Nach Ansäuerung mit 50 μ l Eisessig und Hinzufügen von 6 ml Toluol Einbringen der Toluolphase in Szintillationsgefäße mit 500 μ l Unisolve I. Messung der Radioaktivität in einem Beckmann LS 9000 Liquid-Szintillationscounter 5 Minuten pro Probe.

Zugabe von Benzyloxamin und Pargylin zur Hemmung der Dopa-Decarboxylase bzw. der MAO.

2.1.2.4. Bestimmung der Katecholamin-Plasmakonzentrationen (PCA) und deren Nachweisbarkeitsgrenzen

Die Berechnung der PCA basiert auf einem linearen Zusammenhang zwischen Radioaktivität und Katecholaminkonzentrationen:

Fügt man Aliquots von Plasmaproben in ansteigenden Konzentrationen Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin hinzu, stellt sich über einen Bereich von 3 bis 3000 pg (54) eine Linearität zwischen der Radioaktivität (cpm) und den Katecholaminkonzentrationen heraus. In dieser Versuchsdurchführung ergibt sich hierbei ein Korrelationskoeffizient $r = 0,999$ für Noradrenalin, $r = 0,9991$ für Adrenalin und $r = 0,9993$ für Dopamin (20).

Extrapoliert ergeben sich für 1 pg Noradrenalin = 35 cpm und für 1 pg Adrenalin = 28 cpm. Das bedeutet eine analytische Nachweisbarkeitsgrenze von 1 pg Noradrenalin = 20 pg Noradrenalin/ml Plasma und 1 pg Adrenalin = 20 pg Adrenalin/ml Plasma.

Dank der Linearität zwischen PCA und Radioaktivität können die Katecholaminkonzentrationen der zu bestimmenden Plasmaprobe durch Vergleich mit einer zweiten Plasmaprobe, die mit einem internen Standard eines jeden der drei Katecholamine inkubiert ist und gleichzeitig mitläuft, nach folgender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{cpm}_{\text{pl}} \times \text{pg}_{\text{Sti}}}{\text{cpm}_{\text{Sti}}} \times 20 = \text{ml Plasma}$$

$$\text{wobei } \text{cpm}_{\text{Sti}} = \text{cpm}_{\text{pl+Sti}} - \text{cpm}_{\text{pl}}$$

cpm = Counts per minute

pl = Plasma

Sti = interner Standard

pg = Picogramm

Die Benützung eines internen Standards gleicht mögliche Unterschiede in der O-Methylierung und Extraktion aus und ermöglicht so eine exakte Gehaltsberechnung der Katecholamine.

Die Leerwerte für Adrenalin und Noradrenalin liegen bei 20-25 cpm.

2.2. Versuchsdurchführung

2.2.1. Narkose

Die Prämedikation erfolgte 30 Minuten vor Beginn der Anästhesie mit 5-10 mg Morphin und 1 mg Rohypnol intramuskulär. Die Narkose wurde mit Etomidate (0,2 mg/kg KG), Fentanyl (0,007 mg/kg KG) und Pancuroniumbromid (0,1 mg/kg KG) i.v. eingeleitet. Nach 2-3 minütiger Maskenbeatmung mit 100% Sauerstoff wurden die Patienten intubiert. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit Hilfe eines volumengesteuerten Pulsmaten 19 K 1 (Drägerwerk AG Lübeck) im halbgeschlossenen System. Die Beatmungsfrequenz betrug 10/Minute. Das Atemgas bestand zunächst aus einem Sauerstoff/Lachgas Gemisch (50:50). Nach Einführung des Swan-Ganz-Katheters und Messung der Ausgangswerte wurde der Einatemsluft Isoflurane zugemischt: 14 Patienten wurden mit 1,2 Vol% (entspr. 2,4 MAC), 5 Patienten mit 1,8 Vol% Isoflurane (entspr. 3,6 MAC) beatmet.

2.2.2. Versuchsvorbereitungen

EKG und Herzfrequenz wurden mit Hilfe dreier Klebeelektroden abgeleitet und auf einem Monitor kontinuierlich dargestellt. Zur arteriellen Blutdruckmessung und zur Entnahme arterieller Blutproben wurde ein Abbocath in die linke Arteria radialis eingeführt und über einen mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Druckschlauch und 3-Wege-Hahn mit dem Stathamdruckaufnehmer verbunden. Das Offenhalten des Gefäßes wurde durch manuelle Spülung mit Kochsalz in ca. 10-minütigen Abständen gewährleistet.

Anschließend wurde die Narkose nach o.g. Schema eingeleitet. Nach Vorbereitung des Swan-Ganz-Katheters (insbesondere Überprüfung der Intaktheit des Einschwemmballons und Füllung der Lumina mit Kochsalz) und Kopf-Tieflagerung des Patienten wurde der Katheter unter sterilen Kautelen unter Zuhilfenahme eines Einführungsbesteckes (desilet 1129, silikonisiert, Fa. VYGON, Frankreich) nach der Seldingertechnik in die rechte Vena jugularis interna eingeführt. Unter kontinuierlicher EKG-Kontrolle zur Erfassung möglicher Rhythmusstörungen wurde der Katheter solange in einen Ast der Arteria pulmonalis vorgeschoben, bis er die richtige Position, erkenntlich an der typischen Verschlußdruckkurve erreicht hatte. Zuletzt wurden acht heparinisierte 2 ml Spritzen zur Entnahme von arteriellem und venösem Blut vorbereitet.

2.2.3. Versuchsablauf

Die stets präoperativ durchgeführten Untersuchungen waren folgendem Schema unterworfen:

Nach Erheben der Kontrollwerte wurde bei 14 Patienten der Einatemungsluft 1,2 Vol% Isoflurane, bei 5 Patienten 1,8 Vol% Isoflurane zugemischt. 15,30 und 60 Minuten nach Isoflurane-Zugabe wurden erneut alle Parameter registriert.

Die Messungen wurden stets in folgender Reihenfolge durchgeführt:

- Herzfrequenz
- Arterieller Druck
- Pulmonalarterieller Druck
- Wedge-Druck
- Zentralvenöser Druck
- Herzminutenvolumen

Anschließend erfolgte die Entnahme von jeweils 1 ml arteriellem und gemischtvenösem Blut aus dem rechten Herzen und die sofortige Bestimmung der Blutgase im Oxymeter und Blutgasanalyzer.

Zuletzt wurde 1 ml Blut aus der Arteria radialis zur Katecholaminbestimmung entnommen.

Da es unser Ziel war, die zu erwartende Reduktion der Füllungsdrucke unter Isoflurane zu vermeiden, wurde während der Untersuchungen den klinischen Erfordernissen entsprechend Volumen verabreicht: Pro Untersuchung wurden ca. 400-500 ml Elektrolytlösung (Tutofusin) und ca. 400-500 ml kristalloide Lösung (Makrodex 6%), also ca. 1000 ml Volumen infundiert. Es wurde darauf geachtet, daß der als Orientierungsmaßstab dienende pulmonalkapilläre Druck (Wedge Pressure) nicht um mehr als 2-3 mmHg den Ausgangswert überstieg.

2.3. Statistische Auswertung

Der Vergleich zweier abhängiger Stichproben wurde mit dem WILCOXON-Test für Paardifferenzen (62) durchgeführt.

Die Signifikanzniveaus wurden in den Abbildungen wie folgt wiedergegeben:

*** $p < 0,01$

** $p < 0,02$

* $p < 0,05$

III Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse der Patientengruppe beschrieben, deren Atemgasgemisch 1,2 Vol% Isoflurane enthielt. Die mit 1,8 Vol% Isoflurane durchgeführten Untersuchungen werden im Anschluß einzeln dargestellt, da die Anzahl der Patienten für eine sinnvolle Zusammenfassung der Ergebnisse zu gering war.

1. 1,2 Vol% Isoflurane-Gruppe

Die Absolutwerte der gemessenen und abgeleiteten Meßgrößen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Im Text und in den Abbildungen werden stets die mittleren prozentualen Änderungen im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten wiedergegeben.

1.1. Hämodynamik

Systolischer, mittlerer und diastolischer Druck (Abb. 1) nahmen unter Isoflurane signifikant um maximal 20% nach 30 Minuten ab und veränderten sich während der zweiten Versuchshälfte nicht mehr.

Der Herzindex blieb durch Isoflurane im Laufe der ersten halben Stunde nahezu unbeeinflusst, nach 60 Minuten zeigte er eine signifikante Zunahme um 11,2%. Der pulmonalkapilläre Druck stieg als Folge der Volumenexpansion signifikant um ca. 30% über den Ausgangswert an. Entsprechend der vermehrten enddiastolischen Vordehnung vergrößerte sich das Schlagvolumen signifikant (Abb. 2).

Der zentralvenöse und pulmonalarterielle Druck stiegen in der ersten halben Stunde signifikant um 31% bzw. um 16% an und blieben bis zum Ende der Untersuchung auf diesem erhöhten Niveau. Der pulmonale Gefäßwiderstand zeigte nur leichte, nicht signifikante Veränderungen unter Isoflurane (Abb. 3).

Der periphere Gefäßwiderstand war signifikant vermindert (Abb. 4): Nach 15 Minuten wurde eine Abnahme um 19,6%, nach 60 Minuten eine Abnahme um 30,5% gefunden.

Die gemessenen und berechneten Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs zeigten unter Isoflurane deutliche Abnahmen (Abb. 5):

Die Herzfrequenz fiel kontinuierlich ab und lag bei Ende der Untersuchung 15,2% unter dem Ausgangswert. Die Berechnung der linksventrikulären Wandspannung ergab nach 15 und 30 Minuten Isoflurane-Narkose eine signifikante Abnahme von 17%. Der Tension-Time-Index, der einen direkten Parameter des myokardialen Sauerstoffverbrauchs darstellt, wurde um maximal 25,3% nach 30 Minuten gesenkt und veränderte sich bis zuletzt nicht mehr.

1.2. Plasmakatecholamine

Die Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin (Abb. 6) wurden unter Isoflurane gesenkt. Die Plasma-Adrenalin-Konzentration war nach 30 Minuten um fast die Hälfte, bei Versuchsende um ein Drittel des Ausgangswertes abgefallen. Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration nahm kontinuierlich aber nicht signifikant ab.

Tabelle 2: Mittelwerte mit Standardabweichung vor und nach 15, 30 und 60 Minuten Isoflurane

	KONTROLLE	15 Min	30 Min	60 Min
SAP (mmHg)	117 ± 23	94 ± 11	91 ± 8	90 ± 9
MAP (mmHg)	86 ± 14	70 ± 10	68 ± 8	68 ± 7
DAP (mmHg)	70 ± 12	56 ± 8	55 ± 9	55 ± 7
HR (min ⁻¹)	66 ± 8	59 ± 6	57 ± 5	56 ± 5
PCWP (mmHg)	11 ± 4	13 ± 4	13 ± 4	13 ± 3
CVP (mmHg)	8 ± 3	9 ± 3	10 ± 3	10 ± 3
PAMP (mmHg)	17 ± 4	18 ± 4	20 ± 4	19 ± 4
CI (l/min·m ²)	2,2 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,3 ± 0,4	2,5 ± 0,5
SVI (ml/m ²)	34,5 ± 9	38,0 ± 9	40,0 ± 8	44,3 ± 10
SVR (dyn s cm ⁻⁵)	1552 ± 383	1224 ± 317	1134 ± 271	1057 ± 246
PVR (dyn s cm ⁻⁵)	117 ± 38	116 ± 40	123 ± 28	130 ± 35
ȳ syst.	466 ± 118	375 ± 70	369 ± 43	395 ± 67
TTI	942 ± 118	721 ± 79	687 ± 72	673 ± 56

2. 1,8 Vol% Isoflurane-Gruppe

Die Veränderungen der mit 1,8 Vol% Isoflurane beatmeten Patienten sind den folgenden Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 3 (Patient 1)

	SAP mmHg	MAP mmHg	DAP mmHg	HR min ⁻¹	PCWP mmHg	CVP mmHg	PAMP mmHg	CI l/min m ²	SVI ml/m ²	SVR dyn s cm ⁻⁵	PVR dyn s cm ⁻⁵	T syst	TTI
KONTROLLE	120	88	74	78	13	8	27	2,2	31	1500	273	492	1004
15 Min	88	63	54	67	17	11	23	2,2	33	1014	117	328	655
30 Min	87	65	55	62	16	11	24	2,1	34	1000	160	346	685
60 Min	87	65	55	59	19	13	25	2,4	40	924	106	391	668

Tabelle 4 (Patient 2)

	SAP mmHg	MAP mmHg	DAP mmHg	HR min ⁻¹	PCWP mmHg	CVP mmHg	PAMP mmHg	CI l/min m ²	SVI ml/m ²	SVR dyn s cm ⁻⁵	PVR dyn s cm ⁻⁵	T syst	TTI
KONTROLLE	158	98	82	60	18	13	27	2,8	46	1133	120	780	1006
15 Min	91	72	51	55	16	14	22	2,9	53	748	77	681	719
30 Min	83	59	46	54	14	13	20	3,6	66	478	62	639	610
60 Min	79	60	47	51	17	14	21	2,7	33	646	56	450	564

Tabelle 5 (Patient 3)

	SAP mmHg	MAP mmHg	DAP mmHg	HR min ⁻¹	PCWP mmHg	CVP mmHg	PAMP mmHg	CI l/min m ²	SVI ml/m ²	SVR dyn s cm ⁻⁵	PVR dyn s cm ⁻⁵	T syst	TTI
KONTROLLE	83	62	51	58	5	3	12	2,4	48	1124	133	349	587
15 Min	78	58	45	46	11	4	14	2,6	56	929	52	363	529
30 Min	89	65	50	44	11	4	15	2,5	56	1094	72	397	590
60 Min	93	67	51	44	11	6	19	2,9	66	972	128	465	616

Tabelle 6 (Patient 4)

	SAP mmHg	MAP mmHg	DAP mmHg	HR min ⁻¹	PCWP mmHg	CVP mmHg	PAMP mmHg	CI l·min ⁻¹ ·m ⁻²	SVI ml·m ⁻²	SVR dyn·s·cm ⁻⁵	PVR dyn·s·cm ⁻⁵	T syst	TTI
KONTROLLE	134	104	84	67	14	10	22	3,8	56	1030	88	978	1097
15 Min	85	68	55	63	14	12	17	3,8	60	614	33	620	674
30 Min	79	61	50	57	15	9	20	2,6	45	632	80	395	596
60 Min	80	63	51	56	16	9	19	3,3	59	810	15	340	597

Tabelle 7 (Patient 5)

	SAP mmHg	MAP mmHg	DAP mmHg	HR min ⁻¹	PCWP mmHg	CVP mmHg	PAMP mmHg	CI l·min ⁻¹ ·m ⁻²	SVI ml·m ⁻²	SVR dyn·s·cm ⁻⁵	PVR dyn·s·cm ⁻⁵	T syst	TTI
KONTROLLE	130	66	70	50	7	3	15	2,5	51	1333	125	663	919
15 Min	100	77	63	45	9	4	15	2,5	56	1169	96	500	670
30 Min	88	60	54	45	10	5	16	2,9	65	941	83	510	590
60 Min	88	66	55	44	13	7	19	3,1	72	775	76	554	583

Wie diese Einzelbeispiele zeigen, entsprechen die Kreislaufreaktionen unter 1,8 Vol% Isoflurane im wesentlichen den Reaktionen unter 1,2 Vol% Isoflurane.

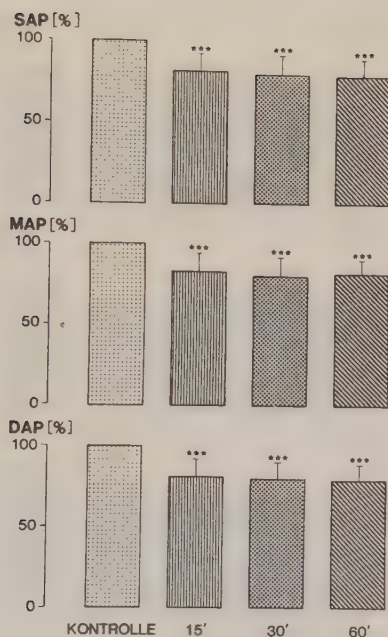


Abb 1. Die relativen Veränderungen von systolischem (SAP), mittlerem (MAP) und diastolischem Druck (DAP) mit Standardabweichungen vor und 15,30 und 60 Minuten nach Gabe von Isoflurane.

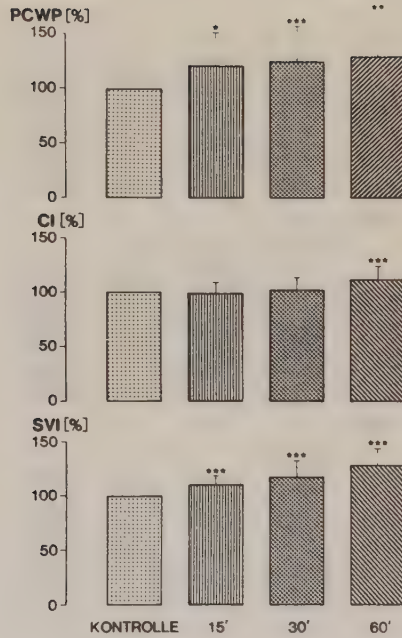


Abb 2. Die Auswirkungen von Isoflurane auf pulmonalkapillären Druck (PCWP), Herzindex (CI) und Schlagvolumenindex (SVI).

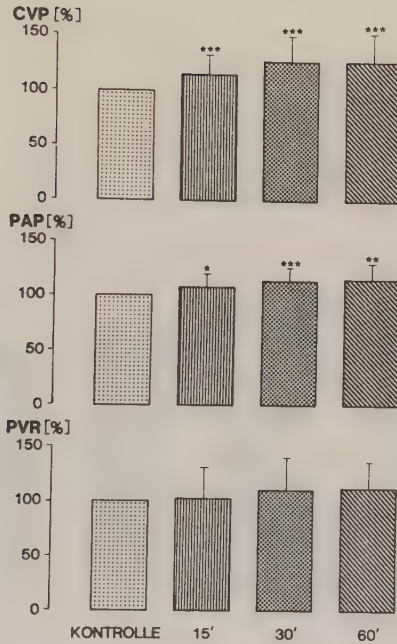


Abb 3. Zentralvenöser Druck (ZVP), pulmonalarterieller Druck (PAP) und pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) vor und während Zufuhr von Isoflurane.

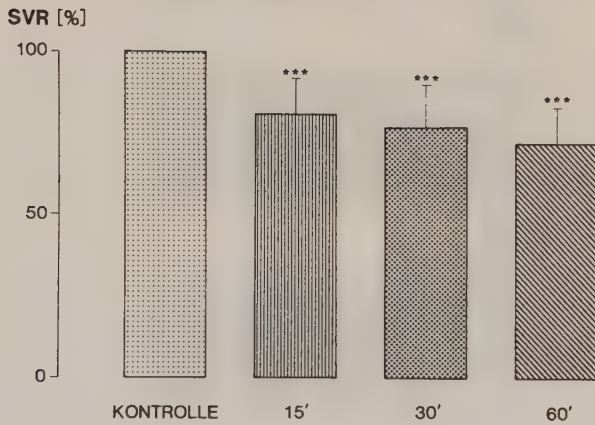


Abb 4. Verhalten des peripheren Widerstandes (SVR) vor und während Applikation von Isoflurane.

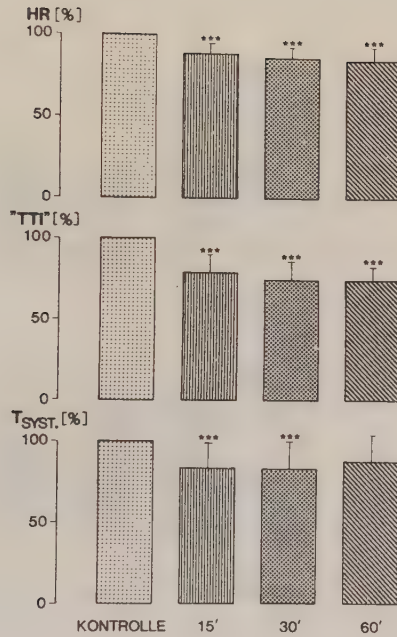


Abb 5. Herzfrequenz (HR), Tension-Time-Index (TTI) und links-ventrikuläre Wandspannung (T syst.) unter Isoflurane.

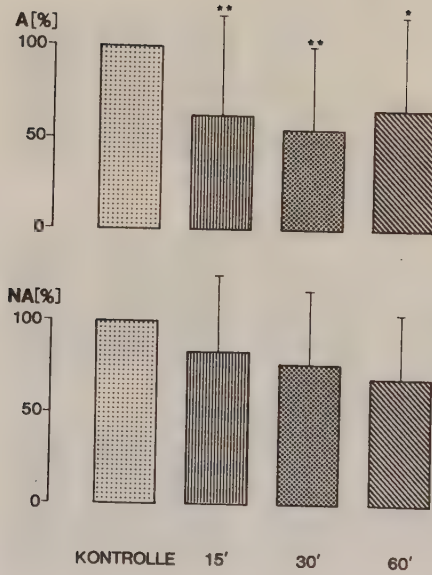


Abb 6. Die Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA) unter Isoflurane bei 7 Patienten.

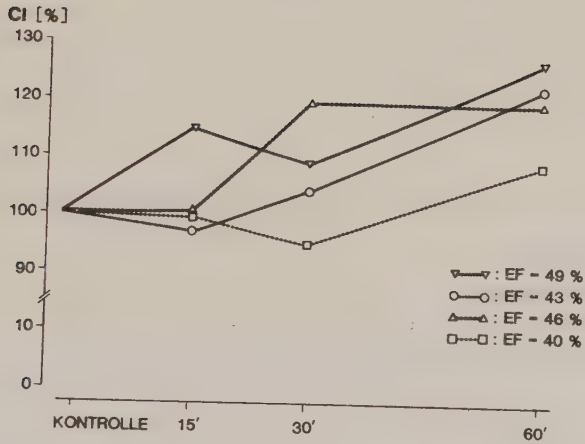


Abb 7. Die Wirkung von Isoflurane auf die Herzindices von 4 Patienten mit einer Auswurffracfraktion zwischen 40 und 49 Prozent.

IV Diskussion

1. Physiologische Grundlagen

Trotz erheblicher Fortschritte in der Anästhesiologie ist das Risiko von Patienten mit koronarer Herzerkrankung intraoperativ einen Infarkt zu erleiden unverändert hoch geblieben (63,81). Da die Zahl an operativen Eingriffen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ständig zunimmt, ist die Aufrechterhaltung der myokardialen Sauerstoffversorgung ein zentraler Aspekt bei der Auswahl eines geeigneten Anästhetikums geworden. Die nutritive Versorgung des Herzmuskels ist abhängig vom Verhältnis Sauerstoffverbrauch zu Sauerstoffangebot.

Das Sauerstoffangebot wird von folgenden Faktoren determiniert:

- Sauerstoffgehalt
 - Hämoglobin - Gehalt
 - Prozentuale Sättigung des Hämoglobin mit Sauerstoff
 - Lage der Sauerstoff - Dissoziationskurve
- Koronarer Blutfluß
 - Perfusionsdruck (= DAP minus linksventrikulärem Druck)
 - Gefäßwiderstand
 - Vasale Komponente
 - Myokardiale Komponente
 - Diastolen - Dauer

Bei einer Zunahme des Sauerstoffverbrauchs erhöht das gesunde Herz den koronaren Blutfluß durch Koronardilatation bis zum fünffachen (Koronarreserve).

Beim Herzen mit strömungswirksamen Koronarstenosen erfolgt bei einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs eine nur geringe oder keine Flußzunahme, d.h. es entsteht ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch.

Um dies zu verhindern, sind folgende Punkte zu beachten:

1. Keine ungünstige Beeinflussung der Determinanten des myokardialen Sauerstoffangebotes, wie z.B. Abnahme des Hämoglobins, kritische Abnahme des Perfusionsdruckes (Hypovolämie), Zunahme des koronaren Gefäßwiderstandes (Anstieg des enddiastolischen Druckes durch hochdosierte Anwendung negativ inotroper Substanzen), Verkürzung der Diastolendauer (Erhöhung der Herzfrequenz durch nahezu alle i.v. Anästhetika).
2. Verhinderung einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, dessen Hauptdeterminanten sind:
 - Herzfrequenz
 - Linksventrikuläre Wandspannung
 - Arterieller Druck (Afterload)
 - Enddiastolisches Volumen (Preload)
 - Kontraktilität

So bewirken fast alle i.v. Anästhetika eine Zunahme der Herzfrequenz, Ketamine auch einen Blutdruckanstieg und damit einen erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf.

Für Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist der Einsatz von Anästhetika, die den Sauerstoffverbrauch nicht steigern, von großer Wichtigkeit (4). Diese Bedingungen erfüllen im wesentlichen die derzeit am häufigsten eingesetzten volatilen Anästhetika Halothane und Enflurane:

Durch Senkung der Herzfrequenz, des Schlagvolumens, der maximalen ventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit und des Blutdrucks weisen die genannten Anästhetika Eigenschaften auf, die mit denen von Betarezeptorenblockern vergleichbar sind. Demgegenüber stehen Nachteile dieser Substanzen wie Metabolisierung, Organtoxizität, Abfall des Herzminutenvolumens insbesondere unter Halothane. Welchen Stellenwert in dieser Problematik das volatile Inhalationsanästhetikum Isoflurane einnimmt, soll im folgenden diskutiert werden.

2. Einfluß von Isoflurane auf die Hauptdeterminanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs

2.1. Herzfrequenz

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wird in der Literatur mehrheitlich über Herzfrequenzanstiege unter Isoflurane berichtet (3,14,19,30,47,60,65,67,71,73). Die Ergebnisse verschiedener Autorengruppen sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

	(73)	(119)	(38)	(18)	(14)	(3)	(47)	(65)	(67)
n	7	8	52	18	9	18	18	17	9
Alter	23	25	45	71,8	23	n.bek.	53,5	24,7	n.bek.
Vol%	1,2-2,4	0,65-1,95	0,77-1,50	1,0	1,2-1,8	1,5-2,0	1,0	1,11-1,18	1,0-3,5
N ₂ O%	0	70	60	0	0	0	70	0	70
HR	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
MAP	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	—	↓
CI	—	—	—	↓	n.gem.	↑	n.gem.	—	n.gem.
SVI	↓	↓	↓	↓	n.gem.	↓	n.gem.	↓	n.gem.
SVR	↓	↓	↑	↓	↓	↓	n.gem.	↓	n.gem.

Tab.8 : Hämodynamische Veränderungen unter Isoflurane, gemessen von verschiedenen Arbeitsgruppen

↑ = nimmt zu

↓ = nimmt ab

— = bleibt unverändert

Die Autoren Reiz (60), Metzler (47) und Balasaraswathi (3) führten ihre Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzerkrankung durch. Diese Patienten waren präoperativ entweder alle (3) oder teilweise (47,60) mit Betarezeptorenblockern vorbehandelt worden.

Verschiedene Erklärungen wurden für den Anstieg der Herzfrequenz unter Isoflurane herangezogen:

- Stimulierung des sympathiko-adrenergen Systems durch Isoflurane

Stevens (73) und Graves (30) vermuteten eine betamimetische Eigenschaft des Isoflurane. Diese These basierte auf der Erhöhung der Herzfrequenz, der Dilatation der muskulären Gefäße und der Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens.

Philbin und Lowenstein (55) konnten jedoch keine wesentliche betamimetische Aktivität von Isoflurane feststellen: Die hämodynamischen Reaktionen auf Isoflurane wurden durch die Gabe von Propranolol nicht verändert.

- Überwiegen der sympathischen Aktivität unter Isoflurane

Skovsted & Saphavichakul (70) fanden an Katzen, daß Isoflurane die vagale und die sympathische Aktivität hemmt, wobei die vagale Aktivität in jeder Narkosetiefe stärker vermindert ist als die sympathische. Sie führten die erhöhte Pulsfrequenz auf das relative Überwiegen des sympathischen Nervensystems zurück.

- Direkte positiv chronotrope Wirkung von Isoflurane

Krishna und Mitarbeiter (43) zeigten an Vorhofpräparaten von Ratten, daß volatile Anästhetika einen direkten chronotropen Effekt auf die Schrittmacherzellen des Vorhofs ausüben.

- Stimulierung der Barorezeptoren durch relative Hypovolämie in Isoflurane-Narkose

Der Isoflurane induzierte Abfall der arteriellen und venösen Drucke kann durch Stimulierung der Baroreflexe zu einer Erhöhung der Herzfrequenz führen. Im Gegensatz zu Halothane und Enflurane scheint Isoflurane die Aktivität der Barorezeptorenreflexe kaum zu beeinträchtigen (22,42,48,64,70).

Schließlich wird die AV-Überleitungszeit durch Isoflurane erst in sehr hohen Konzentrationen verlängert, während Halothane und Enflurane die AV-Überleitungszeit bereits in mittleren Konzentrationen verzögern (2). Das Auftreten einer Tachykardie unter Isoflurane wird dadurch erleichtert.

In den vorliegenden Untersuchungen traten bei allen Patienten, unabhängig von Alter, Schweregrad der koronaren Herzkrankheit und vorausgegangener medikamentöser Behandlung (z.B. waren von insgesamt 19 Patienten nur 12 mit Betarezeptorenblockern vorbehandelt worden) signifikante Abnahmen der Herzfrequenz auf.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin:

- daß die Annahme einer direkten beta-adrenergen Stimulation durch Isoflurane (73,30) als Ursache der Herzfrequenzerhöhung unwahrscheinlich ist.
- daß die Erhöhung der Herzfrequenz vielmehr als eine Reaktion des Organismus auf den durch die periphere Vasodilatation bedingten Volumenmangel zu interpretieren ist.

Voraussetzung für diesen Mechanismus ist das Funktionieren der Baroreflexe, welche nach Kotrly (42), Seagard (64) und Skovsted & Sapthavichaikul (70) durch Isoflurane nur gering supprimiert werden. Möglicherweise besitzt Isoflurane eine direkt negativ chronotrope Wirkung, die nach Volumenexpansion in den Vordergrund tritt. Diese These basiert auf Arbeiten von Skovsted & Sapthavichaikul (70), die Katzen vor und nach Durchtrennung der Barorezeptorenerven untersuchten. Im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren, die wie erwartet einen Anstieg der Herzfrequenz zeigten, wurde bei den denervierten Tieren eine Abnahme der Herzfrequenz beobachtet. Ein Abfall der Herzfrequenz wurde ebenfalls beobachtet nach einer durch hohe Isoflurane-Konzentration bedingten Supprimierung der Barorezeptorenreflexe.

Die Annahme einer direkten negativ chronotropen Wirkung von Isoflurane wird weiterhin unterstützt durch folgende Arbeiten: Krishna und Mitarbeiter (43) konnten an präparierten Ratten-Vorhöfen direkte negativ chronotrope Wirkungen von volatilen Anästhetika nachweisen. Bosnjak und Kampine (5) fanden am isolierten Meerschweinchen-Sinusknoten unter Einwirkung von Halothane, Enflurane und Isoflurane eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz, eine Verlangsamung der diastolischen Depolarisation und eine Abnahme der Aktionspotentialdauer. Die Verlangsamung der diastolischen Depolarisation konnte durch Gabe von Adrenalin leicht aufgehoben werden.

Andere Ursachen, die an der Senkung der Herzfrequenz beteiligt sein können, wie medikamentöse Vorbehandlung, Prämedikation und Einleitungsmedikamente, können nicht ausgeschlossen werden. Zu diskutieren ist in diesem Zusammenhang insbesondere das Fentanyl. Pancuroniumbromid und Hypnomidate beeinflussen die Herzfrequenz kaum. Fentanyl hingegen erzeugt eine Bradykardie, die auf einer zentralen Stimulierung des Vagus beruht. Ein Zusammenhang zwischen Fentanylwirkung und dem nach Isoflurane-zufuhr auftretenden signifikanten Abfall der Herzfrequenz ist jedoch unwahrscheinlich, da zwischen Fentanylgabe und Beginn der Messungen ein Zeitraum von 35 - 40 Minuten lag.

2.2. Linksventrikuläre Wandspannung

Unsere Untersuchungen ergeben eine Abnahme der linksventrikulären Wandspannung unter Isoflurane.

Die linksventrikuläre Wandspannung wird vor allem durch den arteriellen Druck (Afterload) und das enddiastolische Volumen (Preload) bestimmt.

Isoflurane verursacht eine periphere Vasodilatation, die ohne Volumenzufuhr eine Reduktion von Pre- und Afterload zur Folge hat: Zimpfer und Mitarbeiter (86) fanden bei Hunden bei einer Konzentration von 1 - 2 Vol% Isoflurane signifikante Abnahmen der enddiastolischen Drucke und Ventrikeldurchmesser. Selbst bei Inhalation von 3 Vol% Isoflurane wurde keine Zunahme der enddiastolischen Drucke festgestellt. Andere Autoren (3, 61) maßen bei Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzerkrankung ebenfalls Abnahmen der pulmonalkapillären Verschlußdrucke bzw. der linksventrikulären enddiastolischen Drucke.

Bei Halothane-Narkose hingegen werden Anstiege der enddiastolischen Ventrikeldrucke gefunden (71), welche als Zeichen einer Halothane induzierten Herzinsuffizienz gedeutet werden müssen (21).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß auch bei Volumenzufuhr eine Abnahme der linksventrikulären Wandspannung erfolgt. Die leichten Anstiege des zentralvenösen und pulmonalkapillären Druckes sind auf die Volumenzufuhr zurückzuführen und weisen auf die Wichtigkeit einer dosierten Volumenzufuhr hin.

2.3. Kontraktilität

Wie andere volatile Anästhetika verursacht auch Isoflurane in vitro eine dosisabhängige Abnahme der Kontraktilität. Am isolierten Katzenpapillarmuskel ist Isoflurane stärker negativ inotrop wirksam als Enflurane und genauso negativ inotrop wie Halothane (39). An Papillarmuskeln von Katzen mit manifester Herzinsuffizienz ist diese negativ inotrope Wirkung von Isoflurane, im Gegensatz zu Halothane, wesentlich stärker ausgeprägt (39).

Im Unterschied zu Halothane (24) und Enflurane (9) konnte jedoch in vivo mit indirekten Meßmethoden keine Beeinträchtigung der Myokardfunktion nachgewiesen werden (14,72,77,79): Bei freiwilligen Probanden fand sich keine Beeinträchtigung der Prä-Auswurfphase, der mittleren ventrikulären Auswurfrate oder der Auswurfzeit bei 0,9 bis 1,9 MAC Isoflurane (72). Die IJ-Welle im Kardioballistogramm, mit deren Hilfe die Herzleistung objektiviert werden kann, zeigte ebenfalls keine Veränderung. Halothane und Enflurane führten zu einer 30-60%igen Abnahme der IJ-Welle (9,24).

Aus der Erhaltung der Herzleistung kann jedoch nicht auf die Erhaltung der Kontraktilität, der dritten Hauptdeterminante des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, geschlossen werden.

Mittels direkter intrakardialer Messungen an kreislaufgesunden Patienten (78) und an Hunden (86) wurde eine Verminderung der myokardialen Kontraktionsfähigkeit festgestellt: Zimpfer und Mitarbeiter (86) maßen eine Abnahme der myokardialen Faserverkürzungsgeschwindigkeit (dd/dt), der Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dp/dt) und werteten das Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion nach Gabe eines Vasopressors als eindeutigen Beweis für eine starke Kontraktilitätshemmung durch Isoflurane.

Außer von der Kontraktilität wird die Auswurfleistung des Herzens von folgenden Faktoren beeinflusst:

- Afterload
- Peripherer Gefäßwiderstand (für den linken Ventrikel)
- Pulmonaler Gefäßwiderstand (für den rechten Ventrikel)
- Preload
- Herzfrequenz
- Herzrhythmus

Einen stabilen Herzrhythmus vorausgesetzt, ist die Aufrechterhaltung der myokardialen Pumpfunktion unter Isoflurane trotz verminderter Kontraktilität vor allem durch die gleichzeitige Abnahme der linksventrikulären Nachlast zu erklären (73).

Die unbeeinträchtigte Herzfunktion im niedrigen Konzentrationsbereich deutet darauf hin, daß die kardiovaskuläre Sicherheitsbreite bei Isoflurane größer sein könnte als bei Halothane oder Enflurane. Diese Annahme wird gestützt durch Ergebnisse von Wolfson und Mitarbeitern (84). Sie dividierten die Isoflurane-Konzentration im Rattenherz, die einen kardiovaskulären Kollaps erzeugte, durch die Isoflurane-Konzentration im Herzen bei 1 MAC. Dieser sog. "anästhetische Herzindex" - ein Indikator für die therapeutische Breite eines volatilen Anästhetikums - war für Isoflurane (5,7) fast doppelt so hoch wie der für Halothane (3,0) und Enflurane (3,3).

Untersuchungen von Kissin (44) bestätigten diese Befunde. In Rattenexperimenten war der Abstand zwischen der Dosis, die einen Schmerz induzierten Herzfrequenzanstieg supprimiert und der Dosis, die zu einem letalen Herz-Kreislaufstillstand führt, bei Isoflurane etwa doppelt so groß wie bei Halothane.

Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion könnten jedoch aus o.e. Grund besonders empfindlich auf die kardiodepressorische Wirkung von Isoflurane reagieren.

Die Daten dieser Arbeit zeigen, daß auch bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit und konsekutiv teilweise stark eingeschränkter Herzfunktion mit den in dieser Studie angewandten Meßtechniken keine Einschränkung der Pumpfunktion des Herzens nachgewiesen werden kann:

- Das Herzminutenvolumen bleibt während der ersten Versuchshälfte nahezu unverändert und steigt zuletzt sogar leicht an. Eine Herzinsuffizienz kann somit auch ohne Messung direkter Parameter der Kontraktilität unter der angewandten Dosierung von Isoflurane mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

- Anstiege des zentralvenösen und des pulmonalkapillären Druckes sind auf die Volumengabe zurückzuführen und nicht als Zeichen einer myokardialen Insuffizienz zu deuten. Eine gleichzeitige Vergrößerung des Schlagvolumens und Abnahme der linksventrikulären Wandspannung bestätigen dies.

Die Cardiac Indices von 4 Patienten mit einer Auswurffrac-tion zwischen 43 und 49 % sind in Abbildung 7 dargestellt.

Aus der Verminderung der Herzfrequenz, des arteriellen Blut-drucks und der systolischen Wandspannung kann man schließen, daß Isoflurane zu einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffver-brauchs führen muß. Die Abnahme des myokardialen Sauerstoffver-brauchs wird verifiziert durch den Abfall des Tension-Time-Index, welcher einen direkten Parameter des myokardialen Sauer-stoffverbrauchs darstellt.

Der Kontraktilitätszustand des Herzens kann mit den Meßmethoden dieser Studie nicht beurteilt werden. Lediglich ein Abfall der Kontraktilität unter eine kritische Grenze, bzw. das Auftreten einer Herzinsuffizienz kann ausgeschlossen werden. Aus den o.e. Gründen ist es jedoch wahrscheinlich, daß Isoflurane auch in der hier angewandten Dosierung die Kontraktionsfähigkeit des Herzens herabsetzt, ohne aber die myokardiale Pumpfunktion einzuschränken.

Voraussetzung für einen positiven Effekt der Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs ist ein ausreichender Perfu-sionsdruck.

Der Höhe des arteriellen Blutdrucks kommt somit eine entschei-dende Rolle zu: Während die Abnahme des Afterloads wichtig für die Herabsetzung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs ist, kann ein zu niedriger Perfusionsdruck zu einer kritischen Her-absetzung der myokardialen Zirkulation bzw. zur myokardialen Ischämie führen. Durch ausreichende Volumenzufuhr kann ein zu starkes Absinken des Perfusionsdrucks verhindert werden.

3. Koronarkreislauf

Auch hier nimmt Isoflurane durch seine ausgeprägte koronardilatierende Wirkung (27,28,33,80,82) eine Sonderstellung ein. Enflurane ist ein schwacher Koronardilatator (27,33), während Halothane nicht koronardilatierend wirkt (27).

Die Isoflurane-induzierte Koronardilatation führt in Verbindung mit der Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs zu einer erheblichen Verbesserung des myokardialen Sauerstoffangebotes. Einhergehend mit dieser günstigen Beeinflussung der myokardialen Sauerstoffbilanz unter Isoflurane wurde mehrfach ein beträchtlicher Anstieg des koronarvenösen Sauerstoffpartialdrucks (27,82) bzw. der koronarvenösen Sauerstoffsättigung gemessen (33,80).

Derartige Untersuchungen der myokardialen Sauerstoffbilanz lassen eine Luxusversorgung des Herzens unter dem Einfluß von Isoflurane vermuten.

Diese Befunde erlauben jedoch keine Rückschlüsse auf die Wirkung von Isoflurane auf hypoxiegefährdete Myokardareale bei Koronarstenose.

Einerseits zeigen Arbeiten von Vogel (82) und Hobbhahn (33), daß aus der Höhe der koronarvenösen Sauerstoffsättigung nicht auf den Gewebe-Sauerstoffpartialdruck geschlossen werden kann. Dieser blieb unter Isoflurane gleich oder fiel in höheren Dosisbereichen sogar ab. Als Ursache wurde von den Autoren eine Eröffnung kapillärer Shunts angenommen.

Andererseits gibt es Ergebnisse von Reiz (61), die auf eine nachteilige Wirkung von Isoflurane im Sinne eines "coronary steal effects", also einer Umverteilung des Blutflusses zuungunsten der ischämiegefährdeten Bezirke, bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung hinweisen. Allerdings ist es schwer zu beurteilen, ob die von Reiz beschriebenen ST - Senkungen und T - Inversionen auf eine Blutumverteilung oder auf den in dieser Studie stark ausgeprägten Abfall des arteriellen Blutdrucks (-40%) bzw. des Perfusionsdrucks und der gleichzeitigen Erhöhung der Herzfrequenz zurückzuführen sind.

Die im Vergleich hierzu relativ gering ausgeprägte Abnahme des arteriellen Mitteldrucks (max. -20%) in der vorliegenden Studie dürfte einerseits auf die zusätzliche Verwendung von Lachgas (19) andererseits auf die Volumenzufuhr zurückzuführen sein. Auch in diesem Zusammenhang wird die Wichtigkeit der Volumengabe während Isoflurane-Narkose bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung deutlich.

4. Einfluß von Isoflurane auf die Plasmakatecholamine

4.1. Diskussion der Meßmethode

Fluorometrische und radioenzymatische Meßmethoden sind zur Zeit die meistgebrauchten Techniken für die Bestimmung von Plasma-, Urin- und Gewebekatecholaminkonzentrationen. Wie bereits beschrieben wurden in der vorliegenden Arbeit die Messungen der Plasmakatecholamine (PCA) mit der radioenzymatischen Methode durchgeführt.

Das Prinzip der spektrofluorometrischen Bestimmungen beruht auf der Fluoreszenz der Katecholamine entweder in unveränderter Form oder nach Konversion in 3-Hydroxyindole. Die erzeugte Fluoreszenz ist direkt proportional den zu bestimmenden Katecholaminen und wird mit einem Spektrofluorometer gemessen. Diese Methode wurde detailliert von Anton und Sayre (1) beschrieben. Die Nachweisbarkeitsgrenzen für Adrenalin und Noradrenalin liegen bei ca. 3 ng/ml, d.h. 10-25 ml Plasma werden benötigt, um normale menschliche Plasmakatecholaminkonzentrationen (100-500 pg/ml Noradrenalin und 10-80 pg/ml Adrenalin) nachweisen zu können. Die Spezifität dieser Methode ist ebenfalls gering, da eine große Anzahl von Verbindungen die Fluoreszenz unspezifisch erhöhen oder verringern kann (57).

Demgegenüber zeichnen sich die radioenzymatischen Meßmethoden durch hohe Spezifität und Sensitivität aus. Wie bereits erwähnt liegt die analytische Nachweisbarkeitsgrenze bei 1 pg Adrenalin = 20 pg Adrenalin/ml Plasma und bei 1 pg Noradrenalin = 20 pg Noradrenalin/ml Plasma.

Die hohe Spezifität dieser Verfahren wird v.a. gewährleistet durch

- zahlreiche organische Extraktionsschritte, durch welche störende Substanzen, wie z.B. nicht reagierendes ^3H SAM abgesondert werden,

- die dünnschichtchromatographische Trennung der ^3H Methylkatecholamine, die eine Kreuzreaktion der radioaktiv markierten Katecholaminderivate weitgehend verhindert (<0,5% nach Peuler, Johnson).

Einige Medikamente, die ähnlich wie Adrenalin und Noradrenalin radioaktiv markiert und extrahiert werden, können mit der radioenzymatischen Bestimmung der Katecholamine interferieren. Zu diesen Substanzen gehören Isoproterenol, Dihydroxyphenylglykol, α -Methyldopa, α -Methylnorepinephrin und Metaproterenol (54,57). Eine Verfälschung der in dieser Arbeit gemessenen Plasmakatecholamine durch die genannten Verbindungen kann ausgeschlossen werden, da keiner der untersuchten Patienten mit einem derartigen Medikament vorbehandelt wurde.

4.2. Plasmakatecholamine als Parameter der Aktivität des sympathischen Nervensystems (NS)

Die Aktivität des sympathischen Nervensystems wird durch die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin vermittelt. Die Katecholamine lösen ein weites Spektrum von Wirkungen aus, die Ahlquist 1948 auf zwei verschiedene Rezeptorengruppen, die Alpha- und Betarezeptoren, zurückführte:

Noradrenalin führt als Alpharezeptorenstimulator zur peripheren Vasokonstriktion. Durch die Konstriktion der Arteriolen und Venolen erhöht sich der periphere Widerstand mit Folge einer Erhöhung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Widerstandes. Man bezeichnet Noradrenalin daher auch als "Kreislaufhormon".

Adrenalin als überwiegender Betarezeptorenstimulator steigert Herzfrequenz und Herzminutenvolumen. Es kommt zur Tachykardie mit Anstieg des systolischen Blutdrucks. Der diastolische Blutdruck ändert sich nur unwesentlich. Adrenalin wird deshalb auch "Herzhormon" genannt.

Da es bisher kein potentes Anästhetikum gibt, das die kardio-vaskulären Funktionen wie Herzfrequenz, Blutdruck, Herzminutenvolumen usw. unbeeinflusst läßt, wird seit Jahrhunderten versucht, den Einfluß von Anästhetika auf das sympathische Nervensystem zu erforschen, in der Hoffnung, eine Erklärung der Kreislaufveränderungen zu finden.

Um die Aktivität des sympathischen Systems zu erfassen, wurden die Plasmakonzentrationen der Katecholamine gemessen. Die Plasmaspiegel der Katecholamine resultieren aus einem dauernden Zu- und Abstrom von Adrenalin und Noradrenalin (7). Die Freisetzung von Adrenalin erfolgt aus dem Nebennierenmark und aus sympathischen Ganglienzellen. Noradrenalin wird durch Reizung der sympathischen Nervenzellen freigesetzt und anschließend zum größten Teil wieder aktiv von den Nervenzellen aufgenommen (36). Nur ein sehr kleiner Teil gelangt als Überschuß aus dem synaptischen Spalt in die Zirkulation.

Jedoch können auch andere Vorgänge, wie z.B. das Interferieren von Medikamenten mit der Wiederaufnahme oder der postsynaptischen Bindung des Noradrenalins einen ähnlichen Überschuß verursachen und eine Reizung des sympathischen Nervensystems vortäuschen (49).

In Anbetracht dieser komplizierten, an den sympathischen Nervenenden sich abspielenden Prozesse steht man vor dem Problem, inwieweit aus Veränderungen des Plasma-Noradrenalins auf die Aktivität des sympathischen Systems geschlossen werden kann.

Eine Vielzahl an Untersuchungen führten dazu, das zirkulierende Noradrenalin dennoch als den derzeit besten Parameter für die Aktivität des sympathischen Systems anzusehen:

1. Nach stressreichen Situationen findet sich eine direkte Korrelation zwischen Höhe des Plasma-Noradrenalin-Spiegels und der Höhe des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz (59).

2. Bei Krankheiten mit starker orthostatischer Hypotension ist die Hemmung der Freisetzung von Noradrenalin ein Hauptsymptom (15).
3. Auch direkte Ableitungen mit Mikroelektroden von sympathischen Nerven unter lagebedingtem Stress unterstützen die These, daß das Plasma-Noradrenalin die Aktivität des sympathischen Nervensystems widerspiegelt (15).

4.3. Diskussion der Ergebnisse

Unsere Messungen zeigen signifikante Abnahmen der Plasmakatecholaminspiegel unter Isoflurane.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wird in der Literatur mehrfach von einem Ansteigen der Plasmakatecholamine bzw. von unveränderten Plasmakatecholaminkonzentrationen berichtet:

Arbeiten aus den Jahren 1971 und 1974 finden keine Veränderungen der Plasmakatecholaminkonzentrationen (8a,53).

Kapur hingegen beschreibt bei chirurgisch nicht stimulierten Hunden unter Isoflurane signifikant höhere Adrenalinspiegel als unter Enflurane (38).

Dobkin und Mitarbeiter messen bei einem chirurgischen Patientengut Anstiege sowohl von Adrenalin als auch von Noradrenalin (17). Die Katecholamine wurden in dieser Studie allerdings vor Beginn und nach Beendigung der Narkose bestimmt. Andere Ursachen für eine Erhöhung der Plasmakatecholaminspiegel, z.B. postoperativer Schmerz, können demnach nicht ausgeschlossen werden.

Dagegen findet Norlander (51) bei chirurgisch nicht stimulierten Patienten (unmittelbar vor dem Hautschnitt) unter Isoflurane keine Anstiege der Katecholaminkonzentrationen.

Balasaraswathi et al. (3) berichten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung über deutlich erhöhte Adrenalinwerte und signifikant erniedrigte Noradrenalinwerte. Die Autoren folgern aus dem signifikanten Anstieg von Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und Plasmaadrenalin einerseits und dem signifikanten Abfall von peripherem Widerstand und Plasmanoradrenalin andererseits, daß die Veränderungen der Kreislaufparameter Folge einer durch Isoflurane veränderten Freisetzung der Katecholamine sei.

In dem gleichen Patientenkollektiv finden Metzler und Mitarbeiter (47) außer einem signifikanten Anstieg des Plasmaadrenalins auch geringfügige Anstiege des Plasmanoradrenalins. Die Autoren interpretieren den Anstieg des Adrenalins als sympathisch adrenerge Reaktion des Organismus auf die periphere Vasodilatation. Die Erhöhung des Noradrenalins, die im Gegensatz zu den Messungen von Balasaraswathi steht, wird auf den zusätzlichen Einsatz von Lachgas zurückgeführt. Metzler und Mitarbeiter beziehen sich hierbei auf Ergebnisse von Dolan et al., die bei der Kombination Isoflurane/Lachgas/Sauerstoff bei unverändertem Herzminutenvolumen einen Anstieg des peripheren Widerstandes feststellten (19).

In derselben Studie mit Enflurane durchgeführte Untersuchungen ergeben nur geringfügige Veränderungen der Adrenalin- bzw. NoradrenalinKonzentrationen.

Die in der vorliegenden Untersuchung gemessenen Abnahmen der Plasmakatecholaminkonzentrationen nach Volumenexpansion unterstützen die These einer sympathisch adrenergen Reaktion des Organismus auf die periphere Vasodilatation und sprechen gegen die Annahme einer Isoflurane induzierten Veränderung der Katecholaminfreisetzung.

Vielmehr weisen die gemessenen Daten auf eine Abnahme des Sympathikotonus unter Isoflurane hin.

Diese Vermutung basiert auf Arbeiten von Skovsted und Sapthavi-chaikul (70) an Katzen und Seagard (64) an Hunden, die mit zunehmender Isoflurane-Konzentration eine Abnahme postganglionärer Sympathikusimpulse finden. Die Aktivierung des Sympathikus durch Reizung der Barorezeptoren bleibt jedoch bis in hohe Konzentrationsbereiche hinein erhalten (42,64,70).

Isoflurane scheint somit ebenso wie Halothane und Enflurane (29,68,69) zu einer Supprimierung des Sympathikotonus zu führen, die allerdings durch Aktivierung der Barorezeptorenreflexe (z.B. durch Hypovolämie infolge Vasodilatation) aufgehoben werden kann.

Als Erklärung für die Abnahme der Aktivität des sympathischen Nervensystems unter Isoflurane wird diskutiert:

- der unter Isoflurane sensibilisierte Barorezeptor (64). D.h. die unter Isoflurane vermehrten afferenten Impulse zum ZNS signalisieren einen höheren Blutdruck und bewirken konsekutiv eine Abnahme der efferenten Impulse des Sympathikus
- eine Isoflurane induzierte Abnahme des Sympathikotonus in zentralen Strukturen.

Das gleichsinnige Verhalten der gemessenen Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen ist sinnvoll, da in den allermeisten Fällen die Aktivierung des Nebennierenmarks und des sympathischen Nervensystems gleichzeitig erfolgt (85). Die einzige Ausnahme scheint bisher die Hypoglykämie zu sein (85).

Zusammenfassung

19 Patienten mit koronarer Herzerkrankung wurden präoperativ 60 Minuten lang mit 1,2 bzw. 1,5 Vol% Isoflurane beatmet. Während dieser Zeit wurden ca. 500 ml Elektrolytlösung und ca. 500 ml kristalloide Lösung, also ca. 1000 ml Volumen infundiert.

Die Wirkungen von Isoflurane auf die Hauptdeterminanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und auf die Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin wurden untersucht.

Der systolische, mittlere und diastolische arterielle Blutdruck nahmen unter Isoflurane signifikant um 20% ab. Die Herzfrequenz fiel um 15,2% ab. Der Herzindex zeigte nach 60 Minuten eine signifikante Zunahme um 11,2%. Der pulmonalkapilläre und zentralvenöse Druck stiegen als Folge der Volumenexpansion signifikant um 31% bzw. 30% an. Entsprechend der vermehrten enddiastolischen Vordehnung vergrößerte sich das Schlagvolumen signifikant. Der periphere Widerstand wurde um 30,5% vermindert, während der pulmonalvaskuläre Widerstand keine signifikanten Veränderungen zeigte. Die Berechnungen der linksventrikulären Wandspannung und des Tension-Time-Index ergaben signifikante Abnahmen um 17% bzw. 25,3%.

Die Plasmakatecholamine fielen unter Isoflurane ebenfalls ab. Die Plasma-Adrenalin-Konzentration sank um fast 50%. Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration nahm kontinuierlich aber nicht signifikant ab.

In der angewandten Konzentration und bei vermehrter enddiastolischer Vordehnung infolge Volumenexpansion verminderte Isoflurane bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung den myokardialen Sauerstoffverbrauch und führte zu einem Abfall der Plasmakatecholaminspiegel.

Literatur

1. Anton A.H., Sayre D.F.:
Fluorometric assay of catecholamine, serotonin and their metabolites. In: Methods of investigative and diagnostic endocrinology. The thyroid and biogenic amines, ed. by S.A. Berson.
New York: American Elsevier 1, 398-436, 1972
2. Atlee J.L., Peterson M.L.:
Halothane, isoflurane, enflurane and A-V-conduction: awake vs. anesthesia.
Anesthesiology 57, A15 (1982)
3. Balasaraswathi K., Glisson S.N., El-Etr A.A., Mummaneni N.:
Haemodynamic and catecholamine response to isoflurane anaesthesia in patients undergoing coronary artery surgery.
Can. Anaesth. Soc. J. 29, 533-538 (1982)
4. Bland J.H.L., Lowenstein E.:
Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart.
Anesthesiology 45, 287-293 (1976)
5. Bosnjak Z.J., Kampine J.P.:
Effects of halothane, enflurane and isoflurane on the SA-node.
Anesthesiology 58, 314-321 (1983)
6. Braunwald E.:
Control of myocardial oxygen consumption.
Physiologic and clinical considerations.
Am. J. Cardiol. 27, 416-432 (1971)
7. Bravo E.L., Tarazi R.C.:
Plasma catecholamines in clinical investigation: a useful index or a meaningless number?
J. Lab. Clin. Med. 100, 155-160 (1982)

- 8a Byles P.H., Dobkin A.B., Ferguson J.H., Levy A.A.:
Forane (compound 469): Cross-over comparison with enflurane (Ethrane), halothane, and methoxyflurane in dogs.
Can. Anaesth. Soc. J. 18, 376-386 (1971a)
- 8b Byles P.H., Dobkin A.B., Ferguson J.H., Levy A.A.:
Forane (compound 469): 2. Biochemical effects of repeated administration to animals, response to bleeding and compatibility with epinephrine.
Can. Anaesth. Soc. J. 18, 387-396 (1971b)
- 8c Byles P.H., Dobkin A.B., Jones D.B.:
Forane (compound 469): 3. Comparative effects of prolonged anaesthesia on mature beagle dogs and young rhesus monkeys.
Can. Anaesth. Soc. J. 18, 397-407 (1971c)
9. Calverley R.K., Smith N.T., Prys-Roberts C., Eger E.I. II, Jones C.W.:
Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man.
Anesth. Analg. 57, 619-628 (1978b)
10. Chase R.E., Holaday D.A., Fiserova-Bergerova V., Saidman K.J.:
The biotransformation of Ethrane in man.
Anesthesiology 35, 262-267 (1971)
11. Clarc D.L., Hosick I.C., Adam N., Castro A.D., Rosner B.S., Neihg J.L.:
Neural effects of isoflurane (Forane) in man.
Anesthesiology 39, 261-270 (1973)
12. Cohen E.N., van Dyke R.A.:
Metabolism of volatile anesthetics. Implications for toxicity.
Addison-Wesley Reading Massachusetts (1977)
13. Corall I.M., Knights K.M., Strumin I.:
Enflurane (ethrane) anesthesia in man. Metabolism and effects on biochemical and hematological variables.
Brit. J. Anesth. 49, 881-885 (1977)

14. Cromwell T.H., Stevens W.C., Eger E.I. II, Shakespeare T.F., Halsey M.J., Bahlman S.H., Fourcade H.E.:
The cardiovascular effects of compound 469 (Forane) during spontaneous ventilation and CO₂ challenge in man.
Anesthesiology 35, 17-25 (1971)
15. Cryer P.E., Weiss S.:
Reduced plasma norepinephrine response to standing in autonomic dysfunction.
Arch. Neurol. 33, 275-277 (1976)
16. Da Prader M., Zurcher G.:
Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamine within the femtomole range.
Life Sci. 19, 1161-1174 (1976)
17. Dobkin A.B., Byles P.H., Arandia H.Y., Ghanooni S., Nishioka K., Ashley A.L.:
Comparative metabolic responses to halogenated anaesthetics.
Acta Anaesth. Scand. 16, 69-75 (1972)
18. Dobkin A.B., Byles P.H., Ghanooni S., Valbuena D.A.:
Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation anaesthetic: Forane (compound 469) CHF₂ - O - CHClCF₃.
Can. Anaesth. Soc. J. 18, 264-271 (1971)
19. Dolan W.M., Stevens W.C., Eger E.I. II, Cromwell T.H., Halsey M.J., Shakespeare T.F., Miller R.D.:
The cardiovascular and respiratory effects of isoflurane-nitrous oxide anaesthesia.
Can. Anaesth. Soc. J. 21, 557-568 (1974)
20. Dominiak G.:
Persönliche Mitteilung, 1983
21. Dudziak R.:
Lehrbuch der Anästhesiologie
Schattauer Stuttgart-New York (1970)
22. Duke P.C., Townes D., Wade J.G.:
Halothane depresses baroreflex control of heart rate in man.
Anesthesiology 46, 184-187 (1977)

23. Eger E.I. II:
Isoflurane: A review.
Anesthesiology 55, 559-576 (1981)
24. Eger E.I. II, Smith N.T., Stoelting R.K., Cullen D.J.,
Kadis L.B., Whitcher C.E.:
Cardiovascular effects of halothane in man.
Anesthesiology 32, 396-409 (1970)
25. Eger E.I. II, Stevens W.C., Cromwell T.H.:
The electroencephalogramm in man anesthetized with Forane.
Anesthesiology 35, 504-508 (1971)
26. Eichhorn J.H., Hedley-Whyte J., Steinman T.I., Kaufmann
J.M., Laasberg H.L.:
Renal failure following enflurane anesthesia.
Anesthesiology 45, 557-560 (1976)
27. Fitzal S.:
Inhalationsanästhetika und Myokardfunktion, pharmakodynami-
sche und pharmakokinetische Untersuchungen.
Beiträge zur Anästhesiologie und Intensivmedizin 4, Hrsg.
Steinbereithner K., Bergmann H., Maudrich 1984
28. Gelman S., Foulér K., Smith L.:
Cardiac output distribution and regional blood flow during
isoflurane anesthesia.
Anesthesiology 59, A 68 (1983)
29. Göthert M., Wendt J.:
Inhibition of adrenal medullary catecholamine secretion by
enflurane: I. Investigations in vivo.
Anesthesiology 46, 400-403 (1972)
30. Graves C.L., Mc Dermott R.W., Bidwai A.:
Cardiovascular effects of isoflurane in surgical patients.
Anesthesiology 41, 486-489 (1974)
31. Halsey M.J., Sawyer D.C., Eger E.I. II, Bahlman S.H.,
Impelman D.M.:
Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopro-
pane, Ethrane and Forane in miniature swine.
Anesthesiology 35, 43-47 (1971)

32. Hartnett M.N., Lane W., Bennett W.M.:
Nonliguric renal failure and enflurane.
Ann. Intern. Med. 81, 560-565 (1974)
33. Hobbhahn J., Conzen P., Goetz A., Habazettl H., Granetzny T., Brendl W., Peter K.:
Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Myokards unter Isoflurane und Enflurane.
2. Intern. Symp.: Inhalationsanästhesie heute und morgen.
München 1984. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1985
34. Holaday D.A., Fiserova-Bergerova V., Latta I.P., Zumbiel M.A.:
Resistance of isoflurane to biotransformation in man.
Anesthesiology 43, 325-332 (1975)
35. Homi J., Konchigeri H.N., Eckenhoff J.E., Linde H.W.:
A new anesthetic agent - Forane: Preliminary observations in man.
Anesth. Analg. 51, 439-447 (1972)
36. Iversen L.L.:
Catecholamine uptake process.
Br. Med. Bull. 29, 130-135 (1973)
37. Järnberg P.O.:
Die Wirkung von Inhalationsanästhetika auf die Nierenfunktion.
In: Inhalationsanästhetika heute und morgen (Hrsg. K. Peter und F. Jesch)
Springer Verlag, Berlin (1982)
38. Kapur P.A., Flacke W.E., Olewine S.K.:
Comparison of effects of isoflurane versus enflurane on cardiovascular and catecholamine responses to verapamil in dogs.
Anesth. Analg. 61, 193-194 (1982)
39. Kemmotsu O., Hashimoto Y., Shimosato S.:
Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts.
Anesthesiology 39, 470-477 (1973)

40. Keys T.E.:
Die Geschichte der chirurgischen Anästhesie.
Anästhesiologie und Wiederbelebung, Bd. 34, Springer Verlag
Berlin (1968)
41. Kissin I., Morgan P.L., Smith L.R.:
Comparison of isoflurane and halothane safety margins in
rats.
Anesthesiology 58, 556-561 (1983)
42. Kotrly K.J., Ebert T.J., Vucins E., Igler F.O., Barney
J.A., Kampine J.P.:
Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane
anesthesia in humans.
Anesthesiology 60, 173-179 (1984)
43. Krishna G., Paradise R.R.:
Mechanisms of chronotropic effects of volatile inhalation
anesthetics.
Anesth. Analg. 56, 173-179 (1977)
44. Lindenbaum J., Leifer E.:
Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia.
New Engl. J. Med. 268, 525-530 (1963)
45. Loehning R.W., Mazze R.I.:
Renal dysfunction following enflurane anesthesia: Report of
a case.
Anesthesiology 40, 203-205 (1974)
46. Mazze R.I., Cousins M.J., Barr G.A.:
Renal effects and metabolism of isoflurane in man.
Anesthesiology 40, 536-540 (1974)
47. Metzler H., List W.F., Hiotakis K., Sadjak A., Gombotz H.:
Katecholaminveränderungen bei kardiochirurgischen Patienten
unter Isoflurane.
In: Symposium Isoflurane. Experimentelle und klinische
Aspekte (Hrsg. K. Peter).
Excerpta Medica, Amsterdam, 76-85 (1984)

48. Morton M., Duke P.C., Ong B.:
Baroreflex control of heart rate in man awake and during enflurane and enflurane-nitrous oxide anesthesia.
Anesthesiology 52, 221-223 (1980)
49. Ngai S.H.:
Plasma catecholamines - their significance in anesthesia.
Anesthesiology 41, 429-431 (1974)
50. Norlander O.:
"Balanced anaesthesia" als Alternative.
In: Inhalationsanästhesie heute und morgen (Hrsg. K. Peter und F. Jesch)
Springer Verlag, Berlin (1982)
51. Norlander O., Järnberg P.O., Hamberger B.:
Plasma catecholamines during surgical stress: Differences between neurolept, enflurane, and isoflurane anaesthesia.
8 th World Congress of Anaesthesiologists, Manila 1984
52. Pauca A.L., Dripps R.D.:
Clinical experience with isoflurane (Forane).
Br. J. Anesth. 45, 697-703 (1973)
53. Perry L.B., van Dyke R.A., Theye R.A.:
Sympathoadrenal and hemodynamic effects of isoflurane, halothane and cyclopropane in dogs.
Anesthesiology 40, 465-470 (1974)
54. Peuler J.D., Johnson G.A.:
Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine.
Life Sci. 21, 625-636 (1977)
55. Philbin D.M., Lowenstein E.:
Lack of beta-adrenergic activity of isoflurane in the dog: A comparison of circulatory effects of halothane and isoflurane after propranolol administration.
Br. J. Anaesth. 48, 1165-1170 (1976)
56. Raj P.P., Tod M.J., Jenkins M.T.:
Clinical comparison of isoflurane and halothane anesthetics.
South. Med. J. 69, 1128-1132 (1976)

57. Raum W.J.:
Methods of plasma catecholamine measurement including radioimmunoassay.
Am. J. Physiol. 247, E4-E12 (1984)
58. Raj P.P., Tod M.J., Jenkins M.T.:
Clinical comparison of isoflurane and halothane anesthetics.
South. Med. J. 69, 1128-1132 (1976)
59. Reid J.L., Jones D.H., Dargie H.J.:
Plasma noradrenaline and hypertension.
Postgrad. Med. J. 53, 40-42 (1977)
60. Reiz S.:
Nitrous oxide augments the systemic and coronary haemodynamic effects of isoflurane in patients with ischaemic heart disease.
Acta Anesthesiol. Scand. 27, 464-469 (1983)
61. Reiz S., Balfors E., Sorensen M.B., Ariola Jr.S., Friedman A., Truedsson H.:
Isoflurane - a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease.
Anesthesiology 59, 91-97 (1983)
62. Sachs L.:
Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden.
Springer Verlag Berlin (1983)
63. Sapala J.A., Ponka J.L., Duvernoy W.F.C.:
Operative and non - operative risks in the cardiac patient.
Amer. Geriatr. Soc. J. 23, 529-534 (1975)
64. Seagard J.L., Elegbe E.O., Hopp F.A., Bosnjak Z.J., von Colditz J.H., Kalbfleisch J.H., Kampine J.P.:
Effects of isoflurane on the baroreceptor reflex.
Anesthesiology 59, 511-520 (1983)

65. Shimosato S., Carter J.G., Kemmotsu O., Takahashi T.:
Cardiocirculatory effects of prolonged administration of
isoflurane in normocarbic human volunteers.
Acta Anaesth. Scand. 26, 27-30 (1982)
67. Sicking K. van Aken H., Lawin P.:
Plasmaspiegel von Epinephrin und Norepinephrin sowie Plas-
ma-Renin-Aktivität unter Isoflurane-Anästhesie.
In: Symposium Isoflurane. Experimentelle und klinische
Aspekte (Hrsg.: K.Peter).
Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, 67-75
68. Skovsted P., Price H.L.:
The effects of ethrane on arterial pressure, preganglionic
sympathetic activity, and barostatic reflexes.
Anesthesiology 36, 257-262 (1972)
69. Skovsted P., Price M.L., Price H.L.:
The effects of halothane on arterial pressure, preganglio-
nic sympathetic activity and barostatic reflexes.
Anesthesiology 31, 507-512 (1969)
70. Skovsted P., Saphavichaiikul S.:
The effects of isoflurane on arterial pressure, pulse rate,
autonomic nervous activity, and barostatic reflexes.
Can. Anaesth. Soc. J. 24, 304-314 (1977)
71. Sonntag H., Larsen R., Stenhan H., Kettler D., Hilfiker O.:
Effekte der Inhalationsanaesthetika auf die Koronardurch-
durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Myokards.
Anästhesiologie und Intensivmedizin 184, in:
"Inhalationsanaesthetika - Neue Aspekte" 156-167
(Hrsg.: K. Peter, B.R. Brown, E. Martin, O. Norlander)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1985
72. Steffey E.P., Zinkl J., Howland D.Jr.:
Minimal changes in blood cell counts and biochemical values
associated with prolonged isoflurane anesthesia in horses.
Am. J. Vet. Res. 40, 1646-1648 (1979)
73. Stevens W.C., Cromwell T.H., Halsey M.J., Eger E.I.,
Shakespeare T.F., Bahlman S.H.:
The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic,
Forane, in human volunteers at constant carbon dioxide
tension.
Anesthesiology 35, 8-16 (1971)

74. Stevens W.C., Eger E.I. II, Joas T.A.:
Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluroxene
and diethyl ether in human volunteers.
Can. Anaesth. Soc. J. 20, 357-368 (1973)
- 75a Stevens W.C., Eger E.I. II, Joas T.A.:
Comparative toxicity of Forane and other inhalation anes-
thetics in the dog and man.
Isoflurane New Drug Application, 1376-1421 (1975a)
- 75b Stevens W.C., Eger E.I. II, White A., Halsey M.J., Munger
W., Gibbons R.D., Dolan W., Shargel R.:
Comparative toxicities of halothane, isoflurane and diethyl
ether at subanesthetic concentrations in laboratory ani-
mals.
Anesthesiology 42, 408-419 (1975b)
- 75c Stevens W.C., Joas T.A., Eger E.I. II:
Report of animal pathology: Studies of 1-chloro,2,2,2,-tri-
flouroethyl difluoromethyl ether (compound 469).
Isoflurane New Drug Application, 1975c, 1312-1352
76. Stockard J., Bickford R.:
The neurophysiology of anesthesia.
In: A basis and practice of neuroanesthesia
(Ed.: Golden E.)
Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, 3-46
77. Tarnow J., Brückner J.B., Eberlein H.J., Hess W., Patschke
D.:
Haemodynamics and myokardial oxygen consumption during
isoflurane (Forane) anaesthesia in geriatric patients.
Br. J. Anaesth. 48, 669-675 (1976)
78. Tarnow J. Brückner J.B., Eberlein H.J., Hess W., Patschke
D., Weymar A.:
Kreislaufwirkungen des neuen Inhalationsanästhetikums Iso-
flurane (Forane) beim Menschen.
Anaesthesist 24, 425-431 (1975)

79. Tarnow J., Brückner J.B., Eberlein H.J., Gethman W., Hess W., Patschke D.:
Hämodynamik, Myokardkontraktilität und Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels unter Ethrane, Halothane und Forane.
In: Inhalationsanästhesie mit Ethrane
(Hrsg.: J.B.Brückner)
Springer-Verlag, Heidelberg, 1976, 83-95
80. Tarnow J., Eberlein H.J., Oser G., Patschke D., Schneider E., Schweichel E., Wilde J.:
Hämodynamik, Myokardkontraktilität, Ventrikelvolumina und Sauerstoffversorgung des Herzens unter verschiedenen Inhalationsanästhetika.
Anaesthesist 26, 220-230 (1977)
81. Topkins M.J., Artusio J.F.:
Myocardial infarction and surgery: A five year study.
Anesth. Analg. 43, 716-720 (1964)
82. Vogel H., Günther H., Harrison D.K., Kessler M., Peter K.:
The influence of isoflurane and enflurane on tissue oxygenation and microcirculation of the dog myocardium.
Anesthesiology 61, A5 (1984)
83. Weiss V., de Carlini C.:
Enflurane metabolism and postoperative renal function.
Anesthesist 26, 130-134 (1977)
84. Wolfson B., Hetrick W.D., Lake C.L., Siker E.S.:
Anesthetic indices - further data.
Anesthesiology 48, 187-190 (1978)
85. Young J.B., Landsberg L.:
Catecholamines and the sympathoadrenal system: The regulation of metabolism.
In: Contemporary Endocrinology
(Hrsg.: S.H.Ingbar)
Plenum Medical Book, New York, 1979, 245-302

86. Zimpfer M., Gilly H., Mayer N.:
Kardiodynamik und systemische Hämodynamik chronisch instrumentierter Hunde im Wachzustand und in Isoflurane-Narkose.
In: Symposium Isoflurane. Experimentelle und klinische Aspekte.
(Hrsg.: K.Peter)
Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, 45-54

LEBENS LAUF

Franziska Rindfleisch

- 7.12.1957 geboren in Eichstätt/Obb. als 2. Kind der Eheleute Franz Seraph Rindfleisch, Professor für Kunsterziehung an der Universität Eichstätt, und Irmgard Rindfleisch, geb. Frank
- 1964-1968 Mädchenvolkschule St. Walburg in Eichstätt
- 1968-1977 Humanistischer Zweig des Willibald Gymnasiums in Eichstätt
- 1977 Abitur
- SS 1978 Beginn des Humanmedizinstudiums an der LMU München
- Mai 1984 Abschluß des Humanmedizinstudiums mit dem 3. Teil der Ärztlichen Prüfung
- 13.6.1984 Erteilung der Approbation
- Sept.1984 Assistenzärztin am Institut für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern

